

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-101864

(43) 公開日 平成7年(1995)4月18日

| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/565 | A E K | 9454-4C | | |
| | A C V | | | |
| | A E E | | | |
| 9/70 | 3 4 1 | | | |
| | 3 5 2 | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-246750

(22) 出願日 平成5年(1993)10月1日

(71) 出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72) 発明者 黒田 広志

大阪府茨木市見付山2-1-6

(54) 【発明の名称】 経皮吸収貼付剤

(57) 【要約】

【目的】薬物の単位面積当たりの経皮吸収性を向上させることにより、比較的小さい面積で所定の薬物量を投与できると共に、貼付時には皮膚に密着させることができ、剥離時の痛みや皮膚刺激性の少ない吸収貼付剤を提供する。

【構成】支持体の一面に、粘着剤、粘着付与樹脂、薬物、経皮吸収促進剤及び経皮吸収促進剤放出促進剤からなる粘着剤層が積層されている。

B10

【特許請求の範囲】

【請求項1】支持体の一面に、粘着剤100重量部、粘着付与樹脂10～45重量部、3-ケートデソゲストレル及びその17-エステル体よりなる群から選ばれた1種以上の薬物3～7重量部、経皮吸収促進剤3～5重量部ならびに経皮吸収促進剤放出促進剤3～7重量部からなる粘着剤層が積層された経皮吸収貼付剤であって、上記粘着剤が2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートおよびドデシルメタクリレートよりなる群から選ばれた二種以上の（メタ）アクリレート化合物からなるアクリル系共重合体であり、上記経皮吸収促進剤が炭素数8～16の脂肪酸モノカルボン酸とモノまたはジエタノールアミンとの反応生成物である脂肪酸アミドからなり、経皮吸収促進剤放出促進剤が炭素数10～18の高級脂肪酸と炭素数1～18のアルコールとの反応生成物である高級脂肪酸エステルからなることを特徴とする経皮吸収貼付剤。

【請求項2】請求項1記載の経皮吸収貼付剤に、さらに、17-β-エストラジオール及びそのエステル体よりなる群から選ばれた1種以上の薬物が3～7重量部添加されてなる経皮吸収貼付剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は経皮吸収貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】3-ケートデソゲストレル〔化学名：（17α）-13-エチル-11-メチレン-18, 19-ジノルブレゲン-4-エン-20-イン-17-オール-3-オン〕は合成黄体ホルモン様物質（プロゲストゲン）として知られている。その投与は女性において、経口避妊薬や更年期障害の軽減等に有効であることが知られており、例えば、American Journal of Obstetric Gynecology, 129:133 (1977) にその薬理効果について、その投与により排卵を抑制したと述べられており、先に黄体ホルモン様物質として合成されたデソゲストレルも、その活性は3-ケート体に代謝されたときに発現するとされている。

【0003】また、17-β-エストラジオール（エステル体）は、卵胞ホルモン剤（エストロゲン）として知られており、その投与は女性における更年期障害や骨粗鬆症の軽減、月経異常などの障害に有効であることが知られている。

【0004】しかしながら、プロゲストゲン又はエストロゲンのような薬物の投与については、大量投与に関する副作用が報告されており、脳血栓、脳梗塞、動脈硬化、狭心症、心筋梗塞などの循環器系疾患の原因となるとの報告がある。従って、その投与量は必要最小限程度に極力抑えることが望まれる。

【0005】これまでに、例えば、注射による投与や、経口投与等の方法が検討されているが、一つには肝初回通過効果、さらには一度にある程度の量を投与する方法であり、生体必要量以上を投与しなければ、所定の効果を発現しないので、前記の副作用を発現する危険性がある程度高くなることが予測される。それ故に、該薬物を徐放製剤化することは、前記ステロイドの投与量を少なくし、その生物学的利用率を向上させる効果があり、副作用軽減という観点から有用である。

【0006】徐放性製剤としては、該薬物に対して臙リング型製剤、埋め込み型製剤などの技術が開示されている。例えば、特開昭61-106508号公報には、プロゲストゲンとエストロゲンを含有する2種以上の活性物質の放出システムが開示されている。この放出システムは、3-ケートデソゲストレル及びエチニルエストラジオールのそれぞれ単独又は両者を混合したものを、シラスティック（ダウコーニング社製）に対して溶解し、これをシラスティックチューブ中に充填したものを、場合によっては該チューブを2箇所以上に分割してリングを形成することによって得られる臙リング投与システムである。

【0007】上記放出システムは隔壁を設けることによって、2種以上の薬物の投与時にそれらの薬物の相互作用を防ぐことができ、また、容易に個々の活性物質の放出を制御し得るという特徴を有しており、さらに肝初回通過の回避など、生物学的利用率の向上には有用であり、1ヶ月以上の長期投与が可能であるなどの利点がある。しかしながら、この方法においては、臙リングという投与方法により、女性ホルモンの作用部位に近いが、装着時に違和感があり、また装着時の手間がかかるという問題点があった。

【0008】また、例えば、特開昭64-70410号公報には、埋め込み型製剤が開示されている。この埋め込み型製剤は、酢酸ビニル含有量20重量%以上、メルインデックス10g/10分を越える分子量のエチレン-酢酸ビニル共重合体（以下EVAとよぶ）のコア材料中に、3-ケートデソゲストレル等の黄体ホルモン様物質を含有し、これをメルインデックス10g/10分未満のEVA膜に封入したものである。この埋め込み型製剤は、上記放出システムと同様な利点を有しているが、医師などの手術によらないと投与ができないという点で、投与する場所、時間が限定されるという問題点があった。

【0009】これらの問題点を解決するために、経皮吸収製剤化するという手段が挙げられる。経皮吸収製剤は、初回通過効果が回避されるという点で前記の両製剤と同様であるが、さらに臙リングや埋め込み型製剤に比べて、投与方法が簡便であり、場所、時間を選ばず着脱が可能であるという点で、前記の両製剤に比べて優れている。

【0010】黄体ホルモン様物質を含有した経皮吸収製剤については、例えば、特開昭63-225319号公報に、エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルを組み合わせた経皮避妊製剤が開示されている。これは、エストロゲンであるエチニルエストラジオールと、プロゲステンであるレボノルゲストレルを共投与することにより、避妊効果を発現するものである。しかしながら、この経皮避妊製剤は、レボノルゲストレルは黄体ホルモン様物質として強力な作用をもっているが、3-ケートデソゲストレルに比してプロゲステン様作用が弱く、さらに選択性も低いために副作用が発現する可能性が高いという問題点がある。その上、薬剤留め手段と貼着部を分離した多層構造であるために製造工程が複雑であり、製造コストが高くなるという問題点もあった。

【0011】また、貼付剤は一般にその人体に接する面は粘着剤で構成されているため、粘着剤の粘着力が強い場合は、皮膚に貼付した後剥離する際に皮膚の最外層である角質層を剥離し、その際に炎症を起こすことが知られている。また、逆に粘着剤層の粘着力が弱い場合は、貼付中に剥離して薬物投与や創傷保護の効果が期待できなくなる。

【0012】このような問題点を解消するために、特開昭63-225319号公報には、末端基がビニル基であるジオルガノポリシロキサンと、両末端基が活性水素であるオルガノハイドロジェンポリシロキサンを基剤とする貼付薬が開示されている。この貼付薬は、基剤が適当な密着性、粘着性を有しているため適度な貼付性があり、かつ剥離時の痛みを減少させることができると記されているが、貼付力が強い場合は皮膚に対する刺激は避けられず、逆に貼付力が弱い場合は剥がれ易いという問題点があった。

【0013】また、特開昭63-225319号公報には、スチレン-イソブチレン-スチレンブロック共重合体に、粘着付与樹脂、流動パラフィン、液状ゴム及び酸化防止剤を含有する粘着剤に、特定の薬物を含有させた貼付剤が開示されている。しかしながら、この貼付剤は上記貼付薬と同様な問題点があった。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記欠点を鑑みてなされたものであって、その目的とするところは、薬物の単位面積当たりの経皮吸収性を向上させることにより、比較的小さい面積で所定の薬物量を投与できると共に、貼付時には皮膚に密着させることができ、剥離時の痛みや皮膚刺激性の少ない経皮吸収貼付剤を提供することにある。

【0015】

【課題を解決するための手段】

【0016】本発明の経皮吸収貼付剤は、支持体の一面に、粘着剤、粘着付与樹脂、薬物、経皮吸収促進剤及び経皮吸収促進剤放出促進剤からなる粘着剤層が積層され

ている。

【0017】上記支持体としては、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル-酸化炭素共重合体、エチレン-ブチルアクリレート-酸化炭素共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等の樹脂フィルム、アルミニウムシートなどが挙げられ、これらの積層シートであってもよく、織布や不織布と積層されてもよい。

【0018】上記粘着剤は、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート及びドデシルメタクリレートよりなる群から選ばれた二種以上のアクリレート化合物からなるアクリル系共重合体であり、例えば、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート及びドデシルメタクリレートを構成成分とするアクリル系共重合体が好適に使用される。

【0019】上記2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレートおよびドデシルメタクリレートの含有量は、多くなっても少なくなっても、薬物(3-ケートデソゲストレルおよびその1.7-エステル体)との相溶性のバランスがくずれ、相溶性がよすぎる場合は薬物の徐放性が低下し、相溶性が悪い場合は粘着剤の粘着力が低下するので、上記アクリル系共重合中、2-エチルヘキシルアクリレートは3~40重量%が好ましく、2-エチルヘキシルメタクリレートは50~90重量%が好ましく、ドデシルメタクリレートは2~30重量%が好ましい。

【0020】上記アクリル系共重合体には、薬物との相溶性のバランスがくずれない範囲で多官能性モノマーが添加されてもよく、多官能性モノマーとしては、例えば、1,6-ヘキサングリコールジメタクリレート、テトラエチレングリコールジアクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート等が挙げられ、その含有量は上記アクリル系共重合体中0.005~0.5重量%が好ましい。

【0021】本発明で使用する粘着剤を調製するには、通常、重合開始剤の存在下で所要モノマーの溶液重合を行う。ただし、重合形態はこれに限定されない。また、重合反応条件は主としてモノマーの種類により適宜選定される。

【0022】溶液重合を行う場合、例えば、所要モノマーの所定量に、酢酸エチルまたはその他の一般的な重合溶媒を加え、攪拌装置および冷却還流装置を備えた反応器中で、アゾビス系、過酸化水素系等の重合開始剤の存在下、窒素雰囲気下で70~90℃、8~40時間反応させればよい。なお、上記モノマーおよび溶媒は一括投入してもよいし、適宜分割投入してもよい。重合開始剤は反応の進行状況に応じて、適宜分割投入するのが好まし

い。

【0023】上記アゾビス系重合開始剤としては、例えば、2, 2'-アゾビス-*iso*-ブチロニトリル、1, 1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)、2, 2'-アゾビス-(2, 4-ジメチルパレロニトリル)等があげられ、過酸化系重合開始剤としては、例えば、過酸化ラウロイル、過酸化ベンゾイル、ジ(ter-ブチル)パーオキサイド等があげられる。

【0024】上記粘着付与樹脂としては、例えば、ロジン系樹脂、ロジン系樹脂の誘導体、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、脂肪族石油樹脂、芳香族石油樹脂、脂環族系石油樹脂、クマロンインデン樹脂、アルキルフェノール樹脂、キシレン樹脂等が挙げられる。

【0025】上記ロジン系樹脂としては、アルキルヒドロフェナンスレン核を有する1価カルボン酸の混融物を主成分とする樹脂が好適に使用される。また、ロジン系樹脂の誘導体としては、ロジン系樹脂の水素化物、不均化物、二量体化物、エステル化物等が好適に使用され、エステル化物の市販品としては、エステルガムH(荒川化学社製)等が挙げられる。

【0026】上記テルペン樹脂としては、例えば、 α -ピネン、 β -ピネン、カンフェル、ジペンテン等の環状テルペンを主成分とするものが好適に使用され、市販品としては、YSレジンA、YSレジンPX(いずれも安原油脂社製)、ピコライトA、ピコライトS(いずれもハーキュレス社製)等が挙げられる。

【0027】上記テルペンフェノール樹脂としては、上記テルペン樹脂に対し、フェノールをフリーデルクラフツ反応により結合させたり、さらにホルマリンで縮合させたものが好適に使用され、市販品としては、タマノール800(荒川化学社製)、YSポリスター(安原油脂社製)、スミライトPR-12603(住友デュレッ社製)等が挙げられる。

【0028】上記脂肪族石油樹脂は、石油を原料とする脂肪族化合物を主成分とする粘着付与樹脂であり、市販品としては、エスコレッツ(東燃石油化学社製)、ハイレッツ(三井石油化学社製)、クイントン(日本ゼオン社製)、タッキロール(住友化学社製)等が挙げられる。

【0029】上記芳香族石油樹脂は、石油を原料とする芳香族化合物を主成分とする粘着付与樹脂であり、市販品としては、ベトロジン(三井石油化学社製)、ネオポリマー(日本合成樹脂社製)、ベトコール(東ソー社製)、ハイレジン(東邦石油化学社製)等が挙げられる。

【0030】上記脂環族石油樹脂は、石油を原料とする脂環族化合物を主成分とする粘着付与樹脂であり、市販品としては、アルコン(荒川化学社製)等が挙げられる。

【0031】上記クマロンインデン樹脂は、主としてク

マロンやインデンを共重合することにより得られる樹脂であり、市販品としては、クマロンNG(日鉄化学社製)、クマロンRG(新日鉄社製)等が挙げられる。

【0032】上記アルキルフェノール樹脂は、*p*-tert-ブチルフェノールとアセチレンを縮合させたものであり、市販品としては、タマノール101, 130(荒川化学社製)、ヒタノール-1501(日立化成社製)、タッキロール101, 103(住友化学社製)等が挙げられる。

【0033】上記キシレン樹脂は、キシレンを主成分とするものを重合することにより得られ、市販品としては、ニカノールA-70, HP-70(三菱瓦斯化学社製)、ナショナルキシレン(松下電工社製)等が挙げられる。

【0034】上記粘着付与樹脂のうち、特にエステルガム、YSレジンが好ましい。

【0035】上記粘着剤層中において、粘着付与樹脂の量が少なくなると十分な初期粘着力が発現せず、多くなると凝集力が低下して糊残りが生じ、剥離時に皮膚が汚れるので、粘着剤100重量部に対して10~45重量部である。

【0036】上記薬物としては、3-ケトデソゲストレルおよびその17-エステル体よりなる群から選ばれる1種以上である。上記3-ケトデソゲストレルの17-エステル体としては、例えば、酢酸エステル、吉草酸エステル、安息香酸エステル等が挙げられる。

【0037】上記薬物の添加量は、少なくなると必要な皮膚透過量が得られず薬効がなくなり、多くなると基剤中に結晶が析出して皮膚透過量が低下し、薬効が悪くなるので、前記粘着剤100重量部に対して3~7重量部に制限される。

【0038】上記経皮吸収促進剤は、脂肪族モノカルボン酸とモノまたはジエタノールアミンとの反応生成物である脂肪酸アミドからなり、脂肪酸アミドの2種以上が併用されてもよい。

【0039】上記脂肪族モノカルボン酸は、炭素数が小さくなると揮発性が増して貼付剤化しにくくなるとともに、皮膚への移行性が大きく身体に害を与えるようになり、炭素数が大きくなると粘着剤に対する溶解性が低下して貼付剤化しにくくなるので、その炭素数は8~16に限定され、このような脂肪族モノカルボン酸としては、例えば、ラウリル酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、カプリル酸、カプリン酸等が挙げられる。

【0040】上記脂肪酸アミドとしては、ラウリン酸モノ(ジ)エタノールアミドが好適に使用され、その添加量は、少なくなると経皮吸収促進効果が得られなくなり、多くなると粘着剤の粘着性が低下すると共に、発汗時に剥がれ易くなり、さらに皮膚に過剰に移行するため剥離時に角質層を剥離する恐れがあるので、前記粘着

剤100重量部に対して3~5重量部に限定される。

【0041】上記経皮吸収促進剤放出促進剤は、高級脂肪酸とアルコールとの反応生成物である高級脂肪酸エステルからなる。

【0042】上記高級脂肪酸は、炭素数が小さくなると揮発性が増して貼付剤化しにくくなるとともに、貼付剤の保存安定性が低下し、炭素数が大きくなると経皮吸収促進効果が低下するので、その炭素数は10~18に限定され、高級脂肪酸としては、例えば、ミリスチン酸、バルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、カプリン酸等の飽和脂肪酸モノカルボン酸；バルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸等の不飽和脂肪酸モノカルボン酸およびセバシン酸等の飽和脂肪酸ジカルボン酸が挙げられる。

【0043】また、上記アルコールは、炭素数が大きくなると経皮吸収促進効果が低下するので1~18に限定され、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ペンチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、デシルアルコール、セチルアルコール等の脂肪酸飽和アルコールが挙げられる。

【0044】上記高級脂肪酸エステルとしては、例えば、ミリスチン酸イソプロピルおよびバルミチン酸イソプロピルが好適に使用され、その添加量は、少なくなる薬物の経皮吸収量が少なくなり、多くなると薬物や高級脂肪酸エステルの結晶が析出して粘着剤の粘着性が低下するので、前記粘着剤100重量部に対して3~7重量部に限定される。

【0045】上記粘着剤層の厚みは、特に限定されるものではないが、薄くなると薬物を多量に添加せねばならず、その結果、粘着力が低下し、厚くなると貼付剤中の薬物が有効に利用されなくなり、コストが上昇するだけで性能は向上しないので、10~200 μ mが好ましい。

【0046】本発明の経皮吸収貼付剤の構成は上述の通りであり、その製造は従来公知の粘着テープの製造方法が使用できる。その代表例は溶剤塗工法であり、その他ホットメルト塗工法、エマルジョン塗工法等があげられる。溶剤塗工を行う場合、例えば、粘着剤、薬物および経皮吸収促進剤を所定量、酢酸エチル等の溶媒に溶解または分散させ、得られた液を支持体上に塗布、乾燥する方法、剥離紙上に塗布、乾燥した後、支持体上に転写する方法等が好適に使用される。

【0047】上記経皮吸収貼付剤は所定の形状に切断されて包材中に収納、保管されるが、該包材としては酸素を透過しないか、透過しにくい材料が好ましく、例えば、酸素透過度が0~100[cc/m²·atm·24hrs](25℃)の材料が好ましい。このような材料としては、例えば、表面がポリエチレンテレフタレート又はポリエチレ

ンで被覆されたアルミ箔、ポリ塩化ビニリデンとポリ塩化ビニルの積層フィルムが挙げられる。

【0048】さらに、薬物含有量の安定性を高めるために、包材中に脱酸素剤を同封するのが好ましい。脱酸素剤としては、鉄系、ハイドロサルファイド系、アスコルビン酸系、BHT(ブチルヒドロキシトルエン)系のもの使用可能であり、市販品としてエージレース(三菱瓦斯化学社製)、鮮度保持剤F(凸版印刷社製)等が挙げられる。

【0049】本発明2の経皮吸収貼付剤は、前記粘着剤層にさらに、17- β -エストラジオール及びそのエステル体よりなる群から選ばれた1種以上の薬物が添加されてなる。上記17- β -エストラジオールのエステル体は、17- β -エストラジオールを酸でエステル化することにより得られ、酸としては酢酸、吉草酸、安息香酸、プロピオン酸、ウンデシレン酸、エナント酸等の有機モノカルボン酸が挙げられる。

【0050】上記薬物の添加量は、少なくなると必要な皮膚透過量が得られず薬効がなくなり、多くなると基剤中に結晶が析出して皮膚透過量が低下し、薬効が悪くなるので、前記粘着剤100重量部に対して3~7重量部に制限される。

【0051】

【実施例】次に、本発明の実施例を説明する。以下「部」とあるのは「重量部」を意味する。

粘着剤(1)の合成

ドデシルメタクリレート(以下DMAという)48.3部(10モル%)、2-エチルヘキシルアクリレート(以下EHAという)34.9部(10モル%)、2-エチルヘキシルメタクリレート(以下EHMという)301部(80モル%)及びヘキサメチレングリコールジメタクリレート0.0384部(全モノマー量に対して0.01重量%)を攪拌装置および冷却装置付きセバブルフラスコに供給し、さらに酢酸エチル256部を加えてモノマー濃度を60重量%に調整した。この溶液を窒素雰囲気下で70℃に昇温し、過酸化ラウロイル2部をシクロヘキサン100部に溶解した溶液を10分割し、その1をセバブルフラスコに添加して重合を開始した。重合開始後、5時間目から残部の9を1時間間隔で添加し、添加終了後さらに19時間反応した。なお、粘度調節のため反応開始後、5時間毎に酢酸エチルを27部づつ5回添加しながら合計32時間重合を行い、固形分濃度が50重量%の粘着剤溶液を得た。

【0052】粘着剤(2)の合成

モノマー組成を、DMA96.6部(20モル%)、EHA34.9部(10モル%)、EHM263.4部(70モル%)に変更したこと以外は、粘着剤1と同様な方法で合成を行い粘着剤溶液を得た。

【0053】粘着剤(3)の合成

モノマー組成を、DMA48.3部(10モル%)、E

HA104.7部(30モル%)、EHM225.8部(60モル%)に変更したこと以外は、粘着剤1と同様な方法で合成を行い粘着剤溶液を得た。

【0054】粘着剤(4)の合成

EHA302部(65モル%)、N-ビニル-2-ピロリドン98部(35モル%)とヘキサメチレンジグリコールジメタクリレート0.0384部(全モノマー量に対して0.01重量%)を攪拌装置および冷却装置付きセパラブルフラスコに供給し、さらに酢酸エチル400部を加えてモノマー濃度を50重量%に調整した。この溶液を窒素雰囲気下で60℃に昇温し、過酸化ラウロイル2部をシクロヘキサン100部に溶解した溶液を10分割し、その1をセパラブルフラスコに添加して重合を開始した。重合開始後、5時間目から残部の9を1時間間隔で添加し、添加終了後さらに19時間反応した。なお、粘度調節のため反応開始後、5時間毎に酢酸エチルを50部ずつ5回添加して合計32時間重合を行い、固形分濃度が35重量%の粘着剤溶液を得た。

【0055】粘着剤(5)

* ダウ・コーニング社製のシリコン系粘着剤(商品名: シラスコン355)をそのまま用いた。

【0056】(実施例1~10、比較例1~8)表1および表2に示した所定量の粘着剤、粘着付与樹脂、薬物、経皮吸収促進剤及び経皮吸収促進剤放出促進剤をガラス製サンプル容器に供給し、酢酸エチルで希釈しながらミックスローターにて18時間均一に混合して固形分(粘着剤固形分、粘着付与樹脂、薬物、経皮吸収促進剤及び経皮吸収促進剤放出促進剤の合計重量)28重量%の混合液500重量部を得た。得られた混合液を、シリコン処理されたポリエチレンテレフタレートフィルム(厚み40μm)上に塗布、60℃で30分間乾燥して厚さ60μmの粘着剤層を形成し、次いで、厚さ50μmのポリエチレンテレフタレート・エチレン-酢酸ビニル共重合体積層フィルムのエチレン-酢酸ビニル共重合体層上に粘着剤層を転写して本発明の経皮吸収貼付剤を得た。

【0057】

【表1】

(単位:重量部)

| | | 実 施 例 | | | | |
|--------------|---------------|-------|-----|-----|-----|-----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 粘 着 剤 (1) | | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 粘 着 付 与 樹 脂 | エステルガムH | 20 | 20 | — | — | 40 |
| | YSレジン | — | — | 20 | 20 | — |
| 薬 物 | 3-ケトデソゲストレル | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 17-β-エストラジオール | — | 4 | — | 4 | — |
| 経皮吸収促進剤 | | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 経皮吸収促進剤放出促進剤 | | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |

【0058】

【表2】

(単位:重量部)

| | | 実 施 例 | | | | |
|------------------|-------------------|-------|-----|-----|-----|-----|
| | | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 粘 着 剤 (1) | | 100 | — | — | — | — |
| 粘 着 剤 (2) | | — | 100 | 100 | — | — |
| 粘 着 剤 (3) | | — | — | — | 100 | 100 |
| 粘着付 与樹脂 | エステル ガムH | 40 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 薬 物 | 3-ケトデソ ゲストレル | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 17-β-エス トラジオール | 4 | — | 4 | — | 4 |
| 経皮吸収促進剤 | | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 経皮吸収促進剤 放出促進剤 | | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |

【0059】

【表3】

(単位:重量部)

| | | 比 較 例 | | | |
|------------------|-------------------|-------|-----|-----|-----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 粘 着 剤 (1) | | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 粘着付 与樹脂 | エステル ガムH | 5 | 50 | 5 | 50 |
| 薬 物 | 3-ケトデソ ゲストレル | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 17-β-エス トラジオール | — | — | 4 | 4 |
| 経皮吸収促進剤 | | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 経皮吸収促進剤 放出促進剤 | | 5 | 5 | 5 | 5 |

【0060】

【表4】

20

(単位:重量部)

| | | 比 較 例 | | | |
|------------------|-------------------|-------|-----|-----|-----|
| | | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 粘 着 剤 (4) | | 100 | 100 | — | — |
| 粘 着 剤 (5) | | — | — | 100 | 100 |
| 粘着付 与樹脂 | エステル ガムH | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 薬 物 | 3-ケトデソ ゲストレル | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 17-β-エス トラジオール | — | 4 | — | 4 |
| 経皮吸収促進剤 | | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 経皮吸収促進剤 放出促進剤 | | 5 | 5 | 5 | 5 |

30

【0061】尚、表1～4に使用した各成分は次の通りである。

・経皮吸収促進剤：ラウリン酸ジエタノールアミド（ヘンケル社製）

・経皮吸収促進剤放出促進剤：ミリスチン酸イソプロピル（クローダジャパン社製）

【0062】皮膚透過量試験

実施例1～10および比較例1～8で得られた経皮吸収貼付剤を用い、図1に示した拡散セル1により、皮膚透過量（μg）を測定した。拡散セル1は、有底円筒状のレセプター槽2と、同槽2の上に配置された有底円筒状のドナー槽3から形成されている。ドナー槽3の底壁中央部には開口部4が設けられており、底壁は周囲方向に延設されフランジ5が設けられている。レセプター槽2

の上部にはフランジ6が設けられ、側壁には側方に突出したサンプリング口7が取り付けられている。フランジ5とフランジ6が対向して重ね合わされ、ドナー槽3とレセプター槽2が気密状かつ同心状に積み重ねられている。また、レセプター槽2の内部にはマグネット攪拌子9が入れている。

【0063】ヘアレスマウス(6週齢、♂)を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに背部皮膚を剥離し、皮下脂肪と筋層を除去して約5cm×5cmの皮膚片8を得た。得られた皮膚片8を拡散セル1のフランジ5とフランジ6との間に挟着し、ドナー層3の開口部4を皮膚片8で完全に閉じた。得られた経皮吸収貼付剤10を円形(3.14cm²)に切断し、粘着剤層が皮膚片8に接するように皮膚片8の中央部に貼付した。

【0064】レセプター層2にはレセプター溶液を満たし、温度37℃に保持された恒温槽内に設置し、マグネット攪拌装置によりマグネット攪拌子9を回転させて攪拌した。試験開始後、5、18、24時間に、サンプリング口7からレセプター液1mlを採取し、採取したレセプター液中の薬物量を高速クロマトグラフィにより測定した。レセプター液の採取に際しては、採取後レセプター液を補充した。また、試験はn=3で行い、平均値を計算した。3-ケトデソゲストレルの測定結果を図2～4に示し、17-β-エストラジオールにつき図5及び6に示した。

【0065】なお、レセプター液は、NaH₂PO₄ 5×10⁻⁴mol、Na₂HPO₄ 2×10⁻⁴mol、NaCl 1.5×10⁻¹mol及びゲンタマイシン10ppmが溶解された水溶液にNaOHの1N水溶液を添加してpHを7.2に調製した水溶液80部にポリエチレングリコール400を20部溶解することにより得た。

【0066】皮膚貼付性試験

実施例1～10および比較例1～8で得られた貼付剤、ならびに日本薬局方絆創膏(標準貼付剤)を用い、健康

人男子10人に対して以下の試験を行った後、下記判定基準にて評価を行い、その結果を表6に示した。

〔試験法〕上記貼付剤を5mm角にして左右上腕部に貼付し、入浴なしに48時間貼付状態を持続した後、貼付時、貼付後12時間、24時間及び48時間における貼付性(剥がれ状態)を目視評価した。

〔判定基準〕

5:全ての被験者で剥がれが認められなかった(20%未満の剥がれ面積許容)

4:剥がれ面積20%以上の被験者が1～3人

3:剥がれ面積20%以上の被験者が半分以上(剥落1人以下)

2:剥がれ面積20%以上の被験者が30～80%(剥落3人以下)

1:剥がれ面積20%以上の被験者が全員(剥落7人以下)

0:8人以上の剥落が認められた

【0067】皮膚刺激性試験

実施例1～10および比較例1～8で得られた経皮吸収貼付剤、ならびに日本薬局方絆創膏(標準貼付剤)を用い、健康人男子10人に対して以下の試験を行い、下記判定基準(Draize法、紅斑判定基準に準拠)にて評価を行い、その最頻値の結果を表5に示した。

〔試験法〕上記貼付剤を5mm角にして左右上腕部に貼付し、入浴なしに48時間貼付状態(貼付4時間後、12時間後にそれぞれ30分間の負荷運動をかけ発汗させる)を持続した後、剥離直後、剥離30分後及び剥離24時間における皮膚の状態を目視観察した。

〔判定基準〕

0:紅斑なし、1:非常に軽度の紅斑(やっと認められる程度)、2:明らかな紅斑、3:中程度ないし強い紅斑

【0068】

〔表5〕

| | | 貼 付 性 | | | 皮膚刺激性（最頻値） | |
|-------------|----|-------|---------|---------|------------|---------|
| | | 貼付直後 | 貼付24時間後 | 貼付48時間後 | 剝離30分後 | 剝離24時間後 |
| 実 施 例 | 1 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 5 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| | 4 | 5 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| | 5 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 8 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 9 | 5 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| | 10 | 5 | 3 | 0 | 1 | 0 |

【0069】

* * 【表6】

| | | 貼 付 性 | | | 皮膚刺激性（最頻値） | |
|-------------|---|-------|---------|---------|------------|---------|
| | | 貼付直後 | 貼付24時間後 | 貼付48時間後 | 剝離30分後 | 剝離24時間後 |
| 比 較 例 | 1 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | 2 | 5 | 5 | 5 | 2 | 0 |
| | 3 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | 4 | 5 | 5 | 4 | 2 | 0 |
| | 5 | 5 | 5 | 5 | 2 | 3 |
| | 6 | 5 | 5 | 5 | 2 | 3 |
| | 7 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 8 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| コントロール | | 5 | 5 | 5 | 1 | 1 |

【0070】

通りであり、比較的小さい面積で所定の薬物量を投与で

【発明の効果】本発明の経皮吸収貼付剤の構成は上述の 50 きると共に貼付性が優れ、皮膚に対する刺激性が低く、

しかも剥離時に痛みを与えない。

【0071】

【図面の簡単な説明】

【図1】皮膚透過性試験に用いた拡散セルの斜視図である。

【図2】実施例1～3および比較例1～3の皮膚透過量試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

【図3】実施例4～6および比較例4～6の皮膚透過量試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

【図4】実施例7～10および比較例7、8の皮膚透過量試験（3-ケトデソゲストレル）の結果を示すグラフである。

*

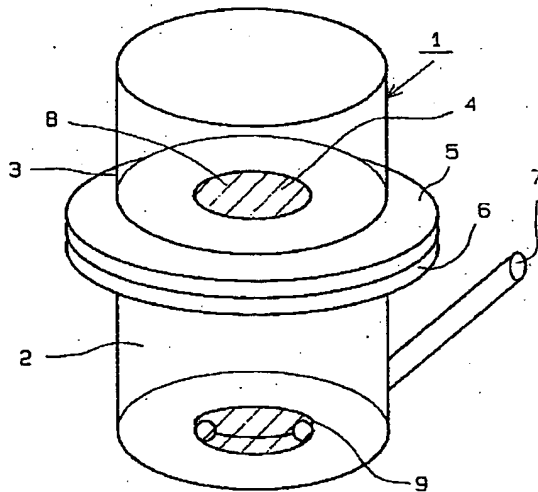
*【図5】実施例2、4、6および比較例3、4の皮膚透過量試験（17- β -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

【図6】実施例8、10および比較例6、8の皮膚透過量試験（17- β -エストラジオール）の結果を示すグラフである。

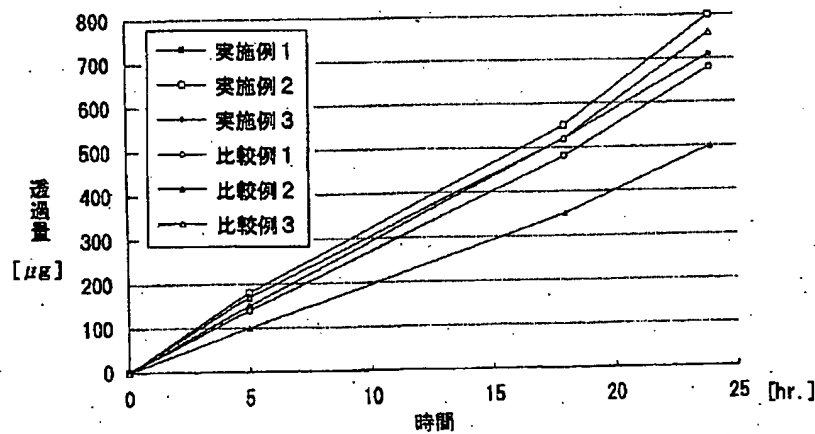
【符号の説明】

- 1 拡散セル
- 2 レセプター槽
- 3 ドナー槽
- 4 開口部
- 5, 6 フランジ
- 7 サンプリング口
- 8 皮膚片

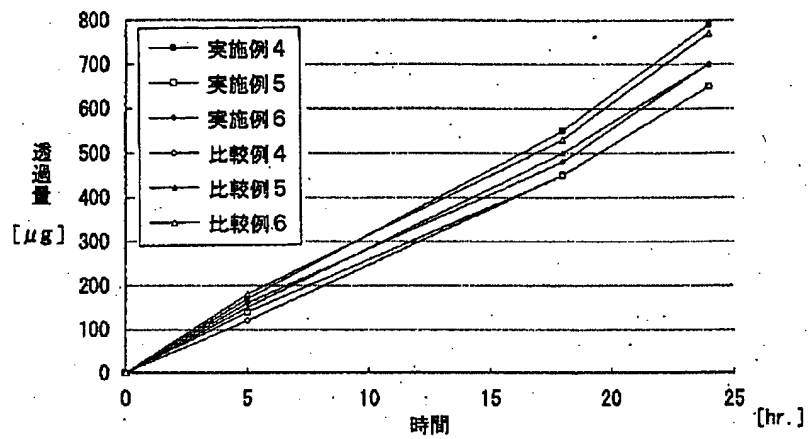
【図1】



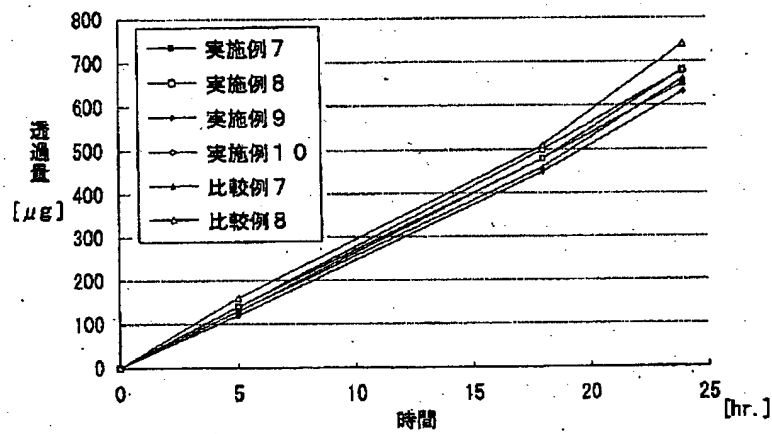
【図2】



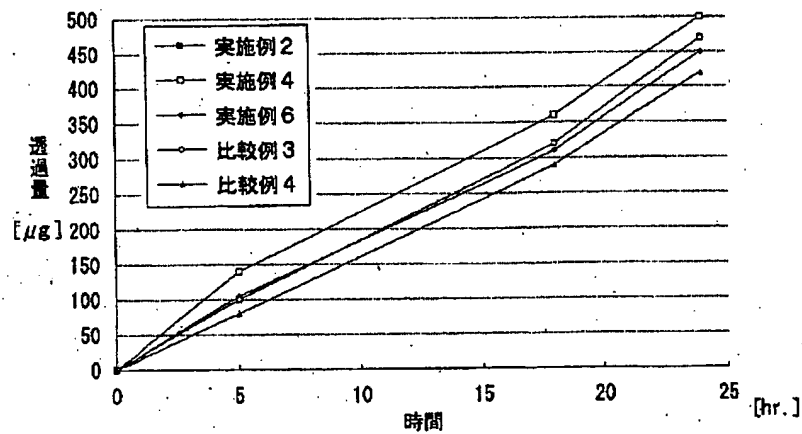
【図3】



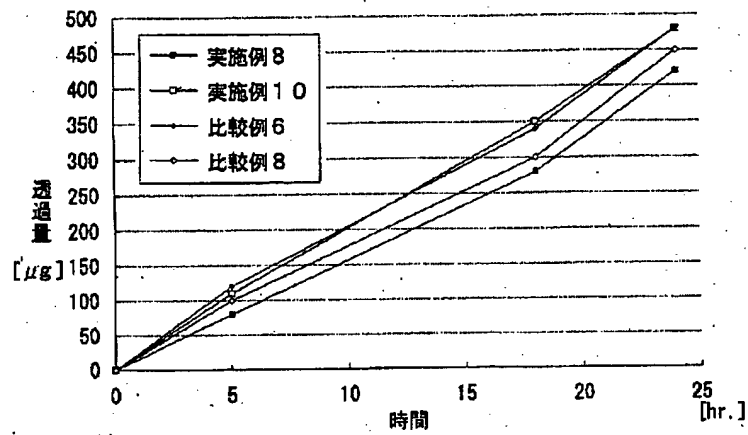
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 9/70

識別記号

3 6 3

3 6 4

片内整理番号

F I

技術表示箇所

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-101864

(43)Date of publication of application : 18.04.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/565

A61K 31/565

A61K 31/565

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 9/70

(21)Application number : 05-246750 (71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 01.10.1993 (72)Inventor : KURODA HIROSHI

(54) TRANSDERMAL ABSORPTION PLASTER

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain transdermal absorption cataplasm by applying, to one surface of the support, the self-adhesive layer comprising a self-adhesive, a tackifier resin, the medicines, a transdermal absorption accelerator and a transdermal absorption accelerator-release accelerator.

CONSTITUTION: To one surface of the support, is applied the self-adhesive layer comprising 100 pts.wt. of a self-adhesive, 10 to 45 pts.wt. of a tackifying resin, 3 to 7 pts.wt. of at least one of medicines selected from the group consisting of 3-keto-desgostrel and its 17-esters, 3 to 5 pts.wt. of transdermal absorption accelerator, and 3 to 7 pts.wt. of transdermal absorption accelerator-releasing accelerator. The self-adhesive is an acrylic copolymer from 2 or more of (meth) acrylate compounds selected from the

group consisting of 2-ethylhexyl (meth)-acrylate and dodecyl methacrylate. Improved transdermal absorption of the medicines per unit area enables the application of a prescribed dose of the medicines through a relatively small area and the cataplasm can be closely applied with no pain on peeling and reduced skin irritation.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] On the whole surface of a base material, the binder 100 weight section, a tackifier 10 - 45 weight sections, One or more sorts of drugs 3 chosen from the group which consists of 3-keto DESOGESUTORERU and its 17-ester object - 7 weight sections, They are the percutaneous absorption patches to which the laminating of the binder layer which consists of penetration enhancer 3 - the 5 weight sections, and the penetration-enhancer emission accelerator 3 - 7 weight sections was carried out. It is the acrylic copolymer which consists of two or more sorts of acrylate (meta) compounds chosen from the group which the above-mentioned binder becomes from 2-ethylhexyl (meta) acrylate and dodecyl methacrylate. The above-mentioned penetration enhancer consists of a fatty-acid amide which is a resultant with the aliphatic series monocarboxylic acid of carbon numbers 8-16, monochrome, or diethanolamine. Percutaneous absorption patches characterized by a penetration-enhancer emission accelerator consisting of higher-fatty-acid ester which is the resultant of the higher fatty acid of carbon numbers 10-18, and the alcohol of carbon numbers 1-18.

[Claim 2] Percutaneous absorption patches which come to carry out 3-7 weight section addition of one or more sorts of drugs chosen as percutaneous absorption patches according to claim 1 from the group which consists of 17-beta-estradiol and its ester object further

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to percutaneous absorption patches.

[0002]

[Description of the Prior Art] 3-keto DESOGESUTORERU [chemical name: (17 alpha) -13-ethyl-11-methylene -18, 19-dinor PREGN-4-en - 20-Inn-17-all-3-ON] is known as synthetic corpus luteal hormone Mr. matter (progestogen). In the woman, it is known that it is effective in an oral contraceptive, mitigation of menopausal disorders, etc., for example, the administration is American. Journal Obsteric The pharmacology effectiveness is stated to Gynecology and 129:133 (1977) that ovulation was controlled by the administration, and it is supposed that it is discovered of the activity when DESOGESUTORERU previously compounded as corpus luteal hormone Mr. matter is also metabolized by the 3-keto object.

[0003] Moreover, 17-beta-estradiol (ester object) is known as follicle hormones (estrogen), and it is known that the administration is effective in which failure with unusual mitigation of the menopausal disorders in a woman or osteoporosis and menstruation.

[0004] However, about administration of a drug like the progestogen or estrogen, the side effect about extensive administration is reported and there is a report that it becomes the cause of circulatory system diseases, such as cerebral thrombosis, cerebral infarction, arteriosclerosis, angina pectoris, and myocardial infarction. Therefore, to hold down the dose as much as possible to necessary minimum extent is desired.

[0005] It is predicted that the danger of discovering the aforementioned side effect becomes to some extent high since predetermined effectiveness is not discovered, if it is the approach of medicating one with a liver first-pass effect and a certain amount of amount further at once and more than a living

body initial complement is not prescribed for the patient although approaches, such as administration by injection and internal use, are examined until now. So, forming this drug into gradual release pharmaceutical preparation lessens the dose of said steroid, it is effective in raising the extent of bioavailability, and useful from a viewpoint of side-effect mitigation.

[0006] As a sustained release drug, the technique of vagina ring type pharmaceutical preparation, embedding mold pharmaceutical preparation, etc. is indicated to this drug. For example, the emission system of two or more sorts of active substances containing the progestogen and estrogen is indicated by JP,61-106508,A. This emission system is 3-keto DESOGESUTORERU and a vagina ring administration system of ethinylestradiol obtained respectively independent or by dissolving what mixed both to Silastic (Dow Corning make), dividing this tube into two or more places for what was filled up with this into the Silastic tube depending on the case, and forming a ring.

[0007] by forming a septum, the above-mentioned emission system can prevent the interaction of those drugs at the time of administration of two or more sorts of drugs, and has the description that emission of each active substance can be controlled easily, and is still more useful to improvement in extent of bioavailability, such as evasion of liver first time passage, and the chronic administration for one month or more is possible -- etc. -- there is an advantage. However, in this approach, there was a trouble of there having been sense of incongruity at the time of wearing, and taking the time and effort at the time of wearing with the medication method of a vagina ring although it is close to the site of action of a female sex hormone.

[0008] Moreover, for example, embedding mold pharmaceutical preparation is indicated by the Provisional-Publication-No. sum No. 70410 [64 to] official report. Into the core materials of the ethylene-vinylacetate copolymer (it calls Following EVA) of 20 % of the weight or more of vinyl acetate contents, and the molecular weight exceeding mel index 10g / 10 minutes, this embedding mold pharmaceutical preparation contains corpus luteal hormone Mr. matter, such as 3-keto DESOGESUTORERU, and encloses this with melt index 10g / EVA film for less than 10 minutes. Although this embedding mold pharmaceutical preparation had the same advantage as the above-mentioned emission system, it had the trouble that the location and time amount which are prescribed for the patient were limited in that administration is impossible unless it is based on a medical practitioner's etc. operation.

[0009] In order to solve these troubles, a means to form percutaneous absorption pharmaceutical preparation is mentioned. Although percutaneous absorption pharmaceutical preparation is the same as both the pharmaceutical preparation aforementioned at the point to say that a first-pass effect is avoided, it is excellent in the point that a medication

method is still simpler compared with a vagina ring or embedding mold pharmaceutical preparation, and a location and time amount cannot be chosen, but it can detach and attach, compared with both the aforementioned pharmaceutical preparation.

[0010] About the percutaneous absorption pharmaceutical preparation containing the corpus luteal hormone Mr. matter, the endermic contraceptive pharmaceutical preparation which combined ethinylestradiol and REBONORU guest rel with JP,63-225319,A is indicated, for example. This discovers the contraceptive effectiveness by coadministering the REBONO guest rel which is progestin with the ethinylestradiol which is estrogen. However, although REBONORU guest rel has an operation powerful as corpus luteal hormone Mr. matter, as compared with 3-keto DESOGESUTORERU, this endermic contraceptive pharmaceutical preparation has a weak progestogen Mr. operation, and has the trouble that possibility that a side effect will be discovered since selectivity is also still lower is high. There was also a trouble that a production process is complicated since it is the multilayer structure which separated a drugs stop means and the attachment section, and a manufacturing cost moreover became high.

[0011] Moreover, since the field where patches generally touch the body consists of binders, when the adhesion of a binder is strong, in case it exfoliates after sticking on the skin, the horny layer which is the outermost layer of the skin is exfoliated, and causing inflammation in that case is known. When the adhesion of a binder layer is conversely weak, it exfoliates during pasting and it becomes impossible moreover, to expect the effectiveness of medication or wound protection.

[0012] In order to cancel such a trouble, the pasting medicine which makes a basis the diorganopolysiloxane whose end group is a vinyl group, and the ORGANO hydrogen polysiloxane whose both-ends radical is active hydrogen is indicated by JP,63-225319,A. Since this pasting medicine had adhesion with a suitable basis, and adhesiveness, there is moderate stickiness and it was describing that the pain at the time of exfoliation could be decreased, but when the pasting force was strong, the stimulus to the skin was not avoided, but when the pasting force was conversely weak, there was a trouble of being easy to separate.

[0013] Moreover, the patches which made the binder which contains a tackifier, a liquid paraffin, liquid rubber, and an antioxidant in a styrene-isobutylene-styrene block copolymer contain a specific drug are indicated by JP,63-225319,A. However, these patches had the same trouble as the above-mentioned pasting medicine.

[0014]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The place which this invention is made in view of the above-mentioned fault, and is made into the purpose can

be stuck on the skin at the time of pasting, and is to offer percutaneous absorption patches with little the pain at the time of exfoliation and skin irritation while being able to prescribe the amount of drugs predetermined in a comparatively small area for the patient by raising the percutaneous absorption per unit area of a drug.

[0015]

[Means for Solving the Problem]

[0016] The laminating of the binder layer to which the percutaneous absorption patches of this invention become the whole surface of a base material from a binder, a tackifier, a drug, penetration enhancer, and a penetration-enhancer emission accelerator is carried out.

[0017] As the above-mentioned base material, resin films, such as a cellulose acetate, ethyl cellulose, polyethylene, polypropylene, polyvinyl chloride, and vinyl acetate-vinyl chloride copolymer, an ethylene-vinylacetate copolymer, an ethylene-vinyl acetate-1 carbon-monoxide copolymer, an ethylene-butyl acrylate-1 carbon-monoxide copolymer, a polyvinylidene chloride, polyurethane, nylon, polyethylene terephthalate, and polybutylene terephthalate, an aluminium sheet, etc. are mentioned, you may be these laminating sheets and a laminating may be carried out to textile fabrics or a nonwoven fabric, for example.

[0018] The acrylic copolymer which the above-mentioned binder is an acrylic copolymer which consists of two or more sorts of acrylate compounds chosen from the group which consists of 2-ethylhexyl (meta) acrylate and dodecyl methacrylate, for example, makes a constituent 2-ethylhexyl acrylate, 2-ethylhexyl methacrylate, and dodecyl methacrylate is used suitably.

[0019] The content of the above-mentioned 2-ethylhexyl acrylate, 2-ethylhexyl methacrylate, and dodecyl methacrylate Even if it increases and decreases, the balance of compatibility with a drug (3-keto DESOGESUTORERU and its 17-ester object) collapses. Since sustained-release [of a drug] falls, and the adhesion of a binder declines when compatibility is bad when compatibility is too good 3 - 40 % of the weight of 2-ethylhexyl acrylate is desirable during the above-mentioned acrylic copolymerization, 2-ethylhexyl methacrylate has 50 - 90 desirable % of the weight, and dodecyl methacrylate has 2 - 30 desirable % of the weight.

[0020] A polyfunctional monomer may be added by the above-mentioned acrylic copolymer in the range in which the balance of compatibility with a drug does not collapse, 1, 6-hexane glycol dimethacrylate, tetraethylene glycol diacrylate, trimethylolpropane triacrylate, etc. are mentioned to it as a polyfunctional monomer, for example, and the content has 0.005 - 0.5 desirable % of the weight among the above-mentioned acrylic copolymer.

[0021] In order to prepare the binder used by this invention, the solution polymerization of a necessary monomer is usually performed under existence of a polymerization initiator. However, a polymerization gestalt is not limited to this. Moreover, a polymerization reaction condition is mainly suitably selected by the class of monomer.

[0022] What is necessary is to add ethyl acetate or other common polymerization solvents to the specified quantity of a necessary monomer, and just to make 70–90 degrees C react by nitrogen–gas–atmosphere mind under existence of polymerization initiators, such as an azobis system and a peroxide system, in the reactor equipped with stirring equipment and cooling reflux equipment for 8 to 40 hours, when performing solution polymerization. In addition, the above–mentioned monomer and a solvent may carry out a package injection, and may carry out separate charging suitably. As for a polymerization initiator, it is desirable to carry out separate charging suitably according to the advance situation of a reaction.

[0023] As the above–mentioned azobis system polymerization initiator, – azobis (cyclohexane–1–carbonitrile), and 2 and 2'–azobis–iso–butyronitrile, 1, and 1 '2, 2'–azobis – (2,4–dimethylvaleronitrile) etc. is raised, and lauroyl peroxide, a benzoyl peroxide, JI (ter–butyl) peroxide, etc. are raised as a peroxide system polymerization initiator, for example.

[0024] As the above–mentioned tackifier, the derivative of rosin system resin and rosin system resin, terpene resin, terpene phenol resin, aliphatic series petroleum resin, aromatic series petroleum resin, alicycle group system petroleum resin, cumarone indene resin, alkylphenol resin, xylene resin, etc. are mentioned, for example.

[0025] The resin which uses as a principal component the mix melting object of the univalent carboxylic acid which has an alkyl hydro phenanthrene nucleus as the above–mentioned rosin system resin is used suitably. Moreover, as a derivative of rosin system resin, the hydride of rosin system resin, a disproportionation object, a dimerization object, an esterification object, etc. are used suitably, and rosin ester H (the Arakawa chemistry company make) etc. is mentioned as a commercial item of an esterification object.

[0026] As the above–mentioned terpene resin, what uses annular terpenes, such as an alpha pinene, beta–pinene, can FERU, and a dipentene, as a principal component is used suitably, for example, and YS resin A, YS resin PX (all are the Yasuhara fats–and–oils company make), the pico light A, the pico light S (all are the Hercules make), etc. are mentioned as a commercial item.

[0027] As the above–mentioned terpene phenol resin, to the above–mentioned terpene resin, a phenol is combined by the Friedel Crafts reaction, or what carried out condensation with formalin further is used

suitably, and TAMANORU 800 (the Arakawa chemistry company make), YS Pori Starr (the Yasuhara fats-and-oils company make), Sumi Wright--12603 (product made from Sumitomo DEYURETTSU), etc. are mentioned as a commercial item.

[0028] The above-mentioned aliphatic series petroleum resin is a tackifier which uses as a principal component the aliphatic compound which uses petroleum as a raw material, and S KORETTSU (TONEN petrochemical company make), high RETTSU (Mitsui petrochemical company make), Quinton (Nippon Zeon Co., Ltd. make), a tacky roll (Sumitomo Chemical Co., Ltd. make), etc. are mentioned as a commercial item.

[0029] The above-mentioned aromatic series petroleum resin is a tackifier which uses as a principal component the aromatic compound which uses petroleum as a raw material, and PETOROJIN (Mitsui petrochemical company make), a neo polymer (Japanese synthetic-resin company make), PETOKORU (TOSOH CORP. make), high resin (**** petrochemical company make), etc. are mentioned as a commercial item.

[0030] The above-mentioned alicycle group petroleum resin is a tackifier which uses as a principal component the alicyclic compound which uses petroleum as a raw material, and Al Cong (the Arakawa chemistry company make) etc. is mentioned as a commercial item.

[0031] The above-mentioned cumarone indene resin is resin obtained by mainly copolymerizing cumarone and an indene, and Cumarone NG (Japanese iron chemistry company make), Cumarone RG (Nippon Steel make), etc. are mentioned as a commercial item.

[0032] The above-mentioned alkylphenol resin carries out condensation of p-t-butylphenol and the acetylene, and TAMANORU 101,130 (the Arakawa chemistry company make), HITANORU -1501 (Hitachi Chemical Co., Ltd. make), the tacky roll 101,103 (Sumitomo Chemical Co., Ltd. make), etc. are mentioned as a commercial item.

[0033] The above-mentioned xylene resin is obtained by carrying out the polymerization of what uses a xylene as a principal component, and NIKANORU A-70, HP-70 (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc. make), the National xylene (Matsushita Electric Works, Ltd. make), etc. are mentioned as a commercial item.

[0034] Especially rosin ester and YS resin are desirable among the above-mentioned tackifiers.

[0035] Since cohesive force will decline, the paste remainder will arise and the skin will become dirty at the time of exfoliation if sufficient initial adhesion is not discovered and increases if the amount of a tackifier decreases in the above-mentioned binder layer, it is 10 - 45 weight section to the binder 100 weight section.

[0036] They are one or more sorts chosen from the group which consists of

3-keto DESOGESUTORERU and its 17-ester object as the above-mentioned drug. As a 17-ester object of above-mentioned 3-keto DESOGESUTORERU, acetic ester, valerianate, a benzoate, etc. are mentioned, for example.

[0037] Since a crystal will deposit, the amount of skin transparency will fall into a basis and drug effect will worsen if the required amount of skin transparency will not be obtained, but drug effect will be lost, if it decreases, and it increases, the addition of the above-mentioned drug is restricted to 3 – 7 weight section to said binder 100 weight section.

[0038] The above-mentioned penetration enhancer consists of a fatty-acid amide which is a resultant with aliphatic series monocarboxylic acid, monochrome, or diethanolamine, and two or more sorts of a fatty-acid amide may be used together.

[0039] Since solubility [as opposed to / when the translatability to the skin is large and it comes to do damage to the body, while volatility's increasing and being / patches / hard coming-izing, if, as for the above-mentioned aliphatic series monocarboxylic acid a carbon number becomes small, and a carbon number becomes large / a binder] falls and it is [patches] hard coming-izing, the carbon number is limited to 8–16, and as such aliphatic series monocarboxylic acid, a lauryl acid, a lauric acid, a palmitic acid, a myristic acid, a caprylic acid, a capric acid, etc. are mentioned, for example.

[0040] Since it becomes easy to separate at the time of sweating, it shifts to the skin superfluously further and there is a possibility of exfoliating a horny layer, at the time of exfoliation while the adhesiveness of a binder falls when a percutaneous absorption facilitatory effect will no longer be acquired if a lauric-acid monochrome (**) ethanol amide is used suitably and the addition decreases as the above-mentioned fatty-acid amide, and it increases, it is limited to 3 – 5 weight section to said binder 100 weight section.

[0041] The above-mentioned penetration-enhancer emission accelerator consists of higher-fatty-acid ester which is the resultant of a higher fatty acid and alcohol.

[0042] If a carbon number becomes small, while volatility's increasing and being [patches] hard coming-izing [the above-mentioned higher fatty acid] Since the preservation stability of patches falls, and a percutaneous absorption facilitatory effect will fall if a carbon number becomes large, the carbon number is limited to 10–18. As a higher fatty acid For example, a myristic acid, a palmitic acid, a lauric acid, stearin acid, Saturation aliphatic series monocarboxylic acid, such as a capric acid; saturation aliphatic series dicarboxylic acid, such as partial saturation aliphatic series monocarboxylic acid, such as palmitoleic acid, oleic acid, a vaccenic acid, linolic acid, and a linolenic acid, and a sebacic acid, is mentioned.

[0043] Moreover, since a percutaneous absorption facilitatory effect will fall if a carbon number becomes large, the above-mentioned alcohol is limited to

1-18, for example, aliphatic series saturated alcohol, such as methyl alcohol, ethyl alcohol, propyl alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, pentyl alcohol, hexyl alcohol, heptyl alcohol, octyl alcohol, decyl alcohol, and cetyl alcohol, is mentioned.

[0044] Since myristic-acid isopropyl and palmitic-acid isopropyl are used suitably, the amount of percutaneous absorption of the addition of decreasing ***** decreases, the crystal of a drug or higher-fatty-acid ester deposits as the above-mentioned higher-fatty-acid ester, for example if it increases, and the adhesiveness of a binder falls, it is limited to 3 - 7 weight section to said binder 100 weight section.

[0045] Since the engine performance will not improve only by the drug in patches no longer being used effectively, and cost going up if a drug must be added so much if it becomes thin, consequently adhesion declines and it becomes thick, although especially the thickness of the above-mentioned binder layer is not limited, 10-200 micrometers is desirable.

[0046] The configuration of the percutaneous absorption patches of this invention is as above-mentioned, and the manufacture can use the manufacture approach of well-known adhesive tape conventionally. The example of representation is a solvent coating method, in addition a hot melt coating method, an emulsion coating method, etc. are raised. When performing solvent coating, solvents, such as the specified quantity and ethyl acetate, are made to dissolve or distribute a binder, a drug, and penetration enhancer, and after applying and drying on the approach of applying on a base material and drying the obtained liquid, and a releasing paper, the approach of imprinting on a base material etc. is used suitably.

[0047] The above-mentioned percutaneous absorption patches have the desirable ingredient which does not penetrate oxygen as this wrapping material, or is hard to penetrate although it is cut by the predetermined configuration and contained and kept in an wrapping material, for example, oxygen transmittance is 0-100 [cc/m², atm, and 24hrs] (25 degrees C). An ingredient is desirable. As such an ingredient, the laminated film of the aluminum foil by which the front face was covered with polyethylene terephthalate or polyethylene, a polyvinylidene chloride, and a polyvinyl chloride is mentioned, for example.

[0048] Furthermore, in order to raise the stability of a drug content, it is desirable to enclose a deoxidant in an wrapping material. As a deoxidizer, an iron system, a hydro sulfide system, an ascorbic-acid system, and a BHT (butylhydroxytoluene) system are usable, and an age ball race (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc. make), Freshner F (Toppan Printing Co., Ltd. make), etc. are mentioned as a commercial item.

[0049] It comes to add one or more sorts of drugs chosen from the group to which the percutaneous absorption patches of this invention 2 become said

binder layer from 17-beta-estradiol and its ester object further. The ester object of the above-mentioned 17-beta-estradiol is acquired by esterifying 17-beta-estradiol from an acid, and organic monocarboxylic acid, such as an acetic acid, a valeric acid, a benzoic acid, a propionic acid, undecylenic acid, and enanthic acid, is mentioned as an acid.

[0050] Since a crystal will deposit, the amount of skin transparency will fall into a basis and drug effect will worsen if the required amount of skin transparency will not be obtained, but drug effect will be lost, if it decreases, and it increases, the addition of the above-mentioned drug is restricted to 3 – 7 weight section to said binder 100 weight section.

[0051]

[Example] Next, the example of this invention is explained. That it is with the "section" below means the "weight section."

The synthetic dodecyl methacrylate (it is called Following DMA) 48.3 section (ten-mol %) of a binder (1), the 2-ethylhexyl acrylate (it is called Following EHA) 34.9 section (ten-mol %), the 2-ethylhexyl methacrylate (it is called Following EHM) 301 section (80-mol %), and the hexamethylene glycol dimethacrylate 0.0384 section (it is 0.01 % of the weight to the total amount of monomers) were supplied to the separable flask with stirring equipment and a cooling system, the ethyl-acetate 256 section was added further, and monomer concentration was adjusted to 60% of the weight. The temperature up of this solution was carried out to 70 degrees C under nitrogen-gas-atmosphere mind, the solution which dissolved the lauroyl peroxide 2 section in the cyclohexane 100 section was divided into ten, that 1 was added to the separable flask, and the polymerization was started. After polymerization initiation, from the 5th hour, 9 of the remainder was added with one time interval, and it reacted after addition termination for further 19 hours. In addition, for viscosity accommodation, after reaction initiation, the polymerization was performed for a total of 32 hours, adding ethyl acetate at a time 27-section 5 times every 5 hours, and the binder solution whose solid content concentration is 50 % of the weight was obtained.

[0052] Except having changed the synthetic monomer presentation of a binder (2) into the DMA96.6 section (20-mol %), the EHA34.9 section (ten-mol %), and the EHM263.4 section (70-mol %), it compounded by the same approach as a binder 1, and the binder solution was obtained.

[0053] Except having changed the synthetic monomer presentation of a binder (3) into the DMA48.3 section (ten-mol %), the EHA104.7 section (30-mol %), and the EHM225.8 section (60-mol %), it compounded by the same approach as a binder 1, and the binder solution was obtained.

[0054] The synthetic EHA302 section (65-mol %) of a binder (4), the N-vinyl-2-pyrrolidone 98 section (35-mol %), and the hexamethylene glycol dimethacrylate 0.0384 section (it is 0.01 % of the weight to the total amount

of monomers) were supplied to the separable flask with stirring equipment and a cooling system, the ethyl-acetate 400 section was added further, and monomer concentration was adjusted to 50% of the weight. The temperature up of this solution was carried out to 60 degrees C under nitrogen-gas-atmosphere mind, the solution which dissolved the lauroyl peroxide 2 section in the cyclohexane 100 section was divided into ten, that 1 was added to the separable flask, and the polymerization was started. After polymerization initiation, from the 5th hour, 9 of the remainder was added with one time interval, and it reacted after addition termination for further 19 hours. In addition, for viscosity accommodation, after reaction initiation, it added ethyl acetate at a time 50-section 5 times every 5 hours, the polymerization was performed for a total of 32 hours, and the binder solution whose solid content concentration is 35 % of the weight was obtained.

[0055] The silicon system binder (trade name; contest 355 milt) by binder (5) Dow Corning was used as it was.

[0056] (Examples 1-10, examples 1-8 of a comparison) Having supplied the binder, the tackifier, the drug, the penetration enhancer, and the penetration-enhancer emission accelerator of the specified quantity shown in Table 1 and 2 to the glass sample container, and diluting with ethyl acetate, it mixed to homogeneity by Mick Slaughter for 18 hours, and the mixed liquor 500 weight section of 28 % of the weight of solid content (sum total weight of binder solid content, a tackifier, a drug, penetration enhancer, and a penetration-enhancer emission accelerator) was obtained. The obtained mixed liquor was dried for 30 minutes at spreading and 60 degrees C on the polyethylene terephthalate film (thickness of 40 micrometers) by which siliconizing was carried out, the binder layer with a thickness of 60 micrometers was formed, subsequently to the ethylene-vinylacetate copolymer with a thickness of 50 micrometers layer top of a polyethylene terephthalate ethylene-vinylacetate copolymer laminated film, the binder layer was imprinted and the percutaneous absorption patches of this invention were obtained.

[0057]

[Table 1]

(単位：重量部)

| | | 実 施 例 | | | | |
|----------------------------|---------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 粘 着 剤 (1) | | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 粘 着 付 樹 与 脂 | エステルガム H | 20 | 20 | — | — | 40 |
| | YSレジン | — | — | 20 | 20 | — |
| 薬 物 | 3-ケートデソ ゲストレル | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 17- β -エス トラジオール | — | 4 | — | 4 | — |
| 経皮吸収促進剤 | | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 経皮吸収促進剤 放出促進剤 | | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |

[0058]

[Table 2]

(単位：重量部)

| | | 実 施 例 | | | | |
|------------------|---------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|
| | | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 粘 着 剤 (1) | | 100 | — | — | — | — |
| 粘 着 剤 (2) | | — | 100 | 100 | — | — |
| 粘 着 剤 (3) | | — | — | — | 100 | 100 |
| 粘着付 与樹脂 | エステル ガムH | 40 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 薬 物 | 3-ケートデソ ゲストレル | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 17- β -エス トラジオール | 4 | — | 4 | — | 4 |
| 経皮吸収促進剤 | | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 経皮吸収促進剤 放出促進剤 | | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |

[0059]

[Table 3]

(単位：重量部)

| | | 比 較 例 | | | |
|------------------|---------------------------|-------|-----|-----|-----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 粘 着 剤 (1) | | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 粘着付 与樹脂 | エステル ガムH | 5 | 50 | 5 | 50 |
| 薬 物 | 3-ケトデソ ゲストレル | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 17- β -エス トラジオール | — | — | 4 | 4 |
| 経皮吸収促進剤 | | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 経皮吸収促進剤 放出促進剤 | | 5 | 5 | 5 | 5 |

[0060]

[Table 4]

(単位：重量部)

| | | 比 較 例 | | | |
|------------------|---------------------------|-------|-----|-----|-----|
| | | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 粘 着 剤 (4) | | 100 | 100 | — | — |
| 粘 着 剤 (5) | | — | — | 100 | 100 |
| 粘着付 与樹脂 | エステル ガムH | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 薬 物 | 3-ケトデソ ゲストレル | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | 17- β -エス トラジオール | — | 4 | — | 4 |
| 経皮吸収促進剤 | | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 経皮吸収促進剤 放出促進剤 | | 5 | 5 | 5 | 5 |

[0061] In addition, each component used for Tables 1-4 is as follows.

- Penetration enhancer : lauric-acid diethanolamide (Henkel KGaA make)
- Penetration-enhancer emission accelerator : myristic-acid isopropyl (made in KURODA Japan)

[0062] The amount of skin transparency (mug) was measured by the diffusion cel 1 shown in drawing 1 using the percutaneous absorption patches obtained in the amount trial examples 1–10 of skin transparency, and the examples 1–8 of a comparison. The diffusion cel 1 is formed from the closed-end cylinder-like receptor tub 2 and the donor tub 3 of the shape of a closed-end cylinder arranged on this tub 2. Opening 4 is formed in the bottom wall center section of the donor tub 3, a bottom wall is installed in the direction of a perimeter, and the flange 5 is formed. A flange 6 is formed in the upper part of the receptor tub 2, and the sampling opening 7 projected to the side is attached in the side attachment wall. A flange 5 and a flange 6 counter, it piles up, and the donor tub 3 and the receptor tub 2 are accumulated on the shape of an airtight, and concentric. Moreover, the magnet stirring child 9 is put into the interior of the receptor tub 2.

[0063] after slaughtering a hair loess mouse (6 weeks old, **) by cervical dislocation -- immediately -- the regions-of-back skin -- exfoliating -- skinfold thickness and the tunica muscularis -- removing -- about 5 -- the cmx5cm piece 8 of the skin was obtained. The obtained piece 8 of the skin was fastened between the flange 5 of the diffusion cel 1, and the flange 6, and the opening 4 of the donor layer 3 was completely closed by the piece 8 of the skin. The obtained percutaneous absorption patches 10 were cut in a circle (3.14cm²), and it stuck on the center section of the piece 8 of the skin so that a binder layer might touch the piece 8 of the skin.

[0064] The receptor solution was filled in the receptor layer 2, it installed in the thermostat held at the temperature of 37 degrees C, the magnet stirring child 9 was rotated with magnet stirring equipment, and it stirred. The amount of drugs after test initiation and in the receptor liquid which extracted and extracted 1ml of receptor liquid from the sampling opening 7 in 5 and 18 or 24 hours was measured with high speed chromatography. The receptor liquid after extraction was filled up on the occasion of extraction of receptor liquid. Moreover, the trial was performed by n= 3 and the average was calculated. The measurement result of 3-keto DESOGESUTORERU was shown in drawing 2 -4, and it was shown in drawing 5 and 6 per 17-beta-estradiol.

[0065] In addition, receptor liquid is NaH₂PO₄ 5x10 to 4 mol, Na₂HPO₄ 2x10 to 4 mol, and 1.5x10 to 1 mol NaCl And gentamycin 10ppm 1-N water solution of NaOH is added in the dissolved water solution, and it is pH. It obtained by dissolving the 20 sections of polyethylene glycols 400 in the water-solution 80 section prepared to 7.2.

[0066] After performing the following trials to ten healthy people boys using the patches obtained in the skin sticky trial examples 1–10 and the examples 1–8 of a comparison, and a Japanese pharmacopoeia adhesive bandage (standard patches), the following criterion estimated and the result was

shown in Table 6.

The [examining method] The above-mentioned patches were used as 5mm angle, and after sticking on the right-and-left overarm section and maintaining a pasting condition without bathing for 48 hours, visual evaluation of the stickiness (peeling condition) in after [pasting] 12 hours, 24 hours, and 48 hours was carried out at the time of pasting.

[Criterion]

5: 4 in which peeling was accepted by no test subjects (less than 20% of peeling area permission) : for the test subject of 20% or more of peeling area, the test subject of 20% or more of 1-3-person 3:peeling area is more than one half (one or less exfoliation).

2: The test subject of 20% or more of peeling area is 30 - 80% (three or less exfoliations).

1: The test subject of 20% or more of peeling area is all the members (seven or less exfoliations).

[0067] in which 0.8 or more persons' exfoliation was accepted Using the percutaneous absorption patches obtained in the skin-irritation-study examples 1-10 and the examples 1-8 of a comparison, and a Japanese pharmacopoeia adhesive bandage (standard patches), the following trials were performed to ten healthy people boys, the following criterion (Draize law and an erythema criterion conformity) estimated, and the result of the mode was shown in Table 5.

The [examining method] The above-mentioned patches were used as 5mm angle, and after sticking on the right-and-left overarm section and maintaining a pasting condition (load movement for 30 minutes is made to apply and sweat 4 hours after pasting and 12 hours after, respectively) without bathing for 48 hours, visual observation of the condition of immediately after exfoliation, after [of exfoliation] 30 minutes, and the skin in exfoliation 24 hours was carried out.

[Criterion]

0: Erythema nothing, erythema (extent accepted at last) slight in

1:emergency, 2 : whenever [clear erythema and middle / of 3:], thru/or strong erythema [0068]

[Table 5]

| | | 貼 付 性 | | | 皮膚刺激性（最頻値） | |
|-------------|----|----------|-------------|-------------|--------------|---------------|
| | | 貼付 直後 | 貼付24 時間後 | 貼付48 時間後 | 剝離 3 0 分後 | 剝離 2 4 時間後 |
| 実 施 例 | 1 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 5 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| | 4 | 5 | 4 | 0 | 1 | 0 |
| | 5 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 8 | 5 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 9 | 5 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| | 10 | 5 | 3 | 0 | 1 | 0 |

[0069]

[Table 6]

| | | 貼 付 性 | | | 皮膚刺激性（最頻値） | |
|-------------|---|----------|-------------|-------------|--------------|---------------|
| | | 貼付 直後 | 貼付24 時間後 | 貼付48 時間後 | 剝離 3 0 分後 | 剝離 2 4 時間後 |
| 比 較 例 | 1 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | 2 | 5 | 5 | 5 | 2 | 0 |
| | 3 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | 4 | 5 | 5 | 4 | 2 | 0 |
| | 5 | 5 | 5 | 5 | 2 | 3 |
| | 6 | 5 | 5 | 5 | 2 | 3 |
| | 7 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 8 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| コント ロール | | 5 | 5 | 5 | 1 | 1 |

[0070]

[Effect of the Invention] The configuration of the percutaneous absorption patches of this invention is as above-mentioned, while being able to prescribe the amount of drugs predetermined in a comparatively small area for the patient, stickiness is excellent, stimulative [over the skin] is low and, moreover, a pain is not given at the time of exfoliation.

[0071]

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the perspective view of the diffusion cel used for the skin translucency test.

[Drawing 2] It is the graph which shows the result of the amount trial of skin transparency of examples 1-3 and the examples 1-3 of a comparison (3-keto DESOGESUTORERU).

[Drawing 3] It is the graph which shows the result of the amount trial of skin transparency of examples 4-6 and the examples 4-6 of a comparison (3-keto DESOGESUTORERU).

[Drawing 4] It is the graph which shows the result of the amount trial of skin transparency of examples 7-10 and the examples 7 and 8 of a comparison (3-keto DESOGESUTORERU).

[Drawing 5] It is the graph which shows the result of the amount trial of skin transparency of examples 2, 4, and 6 and the examples 3 and 4 of a comparison (17-beta-estradiol).

[Drawing 6] It is the graph which shows the result of the amount trial of skin transparency of examples 8 and 10 and the examples 6 and 8 of a comparison (17-beta-estradiol).

[Description of Notations]

- 1 Diffusion Cel
- 2 Receptor Tub
- 3 Donor Tub
- 4 Opening
- 5 Six Flange
- 7 Sampling Opening
- 8 Piece of Skin

[Translation done.]